

## Estudios de agregación plaquetaria como endofenotipo de las alteraciones hereditarias de la fibra colágena

Platelet aggregation studies as an endophenotype of hereditary disorders of collagen fiber

Norma Elena de León Ojeda<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0405-3156>

Dunia Castillo González<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4953-9440>

Adonis Estévez Perera<sup>3\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5069-0861>

Alina García García<sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2642-3090>

Kalia Lavaut Sánchez<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6906-2259>

María Teresa Pérez Mateo<sup>5</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7382-0067>

Loreta Rodríguez Pérez<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1076-0444>

<sup>1</sup>Centro de Atención Integral al niño Ninnus. Guadalajara. Jalisco, México.

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

<sup>3</sup>Núcleo Reangel. Medicina de Rehabilitación. Guadalajara. Jalisco, México.

<sup>4</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Hospital Pediátrico Docente William Soler Ledea. La Habana, Cuba.

<sup>5</sup> Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad Salvador Allende. La Habana, Cuba.

Autor para la correspondencia: [adonissestevez1970@gmail.com](mailto:adonissestevez1970@gmail.com)

### RESUMEN

**Introducción:** Las plaquetas contribuyen a la hemostasia y la interrupción heredada o adquirida; en sus procesos bioquímicos puede alterar la función plaquetaria. Estos trastornos de agregación se han asociado a enfermedades genéticas con afectación del tejido conectivo como el síndrome Ehlers-Danlos, cuyo diagnóstico diferencial con el espectro de hipermovilidad articular resulta difícil clínica y molecularmente. Estas

entidades con afectación en las fibras colágenas y diferente repercusión clínica precisan diferenciales en su diagnóstico clínico.

**Métodos:** Se revisaron 353 historias clínicas de pacientes atendidos en el servicio de Genética del Hospital Pediátrico William Soler desde septiembre del 2009 al 2012, con diagnóstico de hipermovilidad articular por criterios de Beighton y de Ehlers-Danlos según Villefranche (1997). Se incluyó a los pacientes de 5-18 años con resultados documentados del estudio de agregación plaquetaria, valorados por especialistas en hematología.

**Resultados:** Se encontraron trastornos de agregación plaquetaria en 79 de 86 pacientes (92 %). En 7 casos con hipermovilidad de 65 con este diagnóstico (10 %), los resultados fueron negativos. Los 21 con síndrome Ehlers-Danlos tuvieron afectaciones con los fosfolípidos plaquetarios. La hipermovilidad articular estuvo asociada a la combinación difosfato de adenosina (ADP)-epinefrina y el Ehlers-Danlos a la combinación ADP-epinefrina-colágeno-fosfolípidos.

**Conclusiones:** Los pacientes con hipermovilidad articular mostraron asociación a defectos de liberación de gránulos con agonistas como el ADP-epinefrina y los Ehlers-Danlos con la disponibilidad de los fosfolípidos, relacionados con el cambio de forma plaquetaria. Este resultado puede ser una herramienta para conocer el endofenotipo funcional plaquetario como elemento diferencial en los trastornos de la fibra colágena.

**Palabras clave:** agregación plaquetaria; endofenotipo; fibra colágena; síndrome Ehlers-Danlos; hipermovilidad articular.

## ABSTRACT

**Introduction:** Platelets contribute to hemostasis and inherited or acquired interruption; in its biochemical processes it can alter platelet function. These aggregation disorders have been associated with genetic diseases with connective tissue involvement such as Ehlers-Danlos syndrome, whose differential diagnosis with the spectrum of joint hypermobility is clinically and molecularly difficult. These entities with involvement of the collagen fibers and different clinical repercussions require differentials in their clinical diagnosis.

**Methods:** 353 medical records of patients attended in the Genetics service of the William Soler Pediatric Hospital from September 2009 to 2012, with a diagnosis of joint hypermobility by Beighton and Ehlers-Danlos criteria according to Villefranche (1997) were reviewed. Patients aged 5-18 years were included with documented results of the

platelet aggregation study, assessed by specialists in hematology.

**Results:** Platelet aggregation disorders were found in 79 of 86 patients (92%). In 7 cases with hypermobility of 65 with this diagnosis (10%), the results were negative. The 21 with Ehlers-Danlos syndrome had affectations with platelet phospholipids. Joint hypermobility was associated with the combination adenosine diphosphate (ADP) -epinephrine and the Ehlers-Danlos with the combination ADP-epinephrine-collagen-phospholipids.

**Conclusions:** Patients with joint hypermobility showed an association to granule release defects with agonists such as ADP-epinephrine and Ehlers-Danlos with the availability of phospholipids, related to platelet shape change. This result can be a tool to know the platelet functional endophenotype as a differential element in collagen fiber disorders.

**Keywords:** platelet aggregation; endophenotype; collagen fiber; Ehlers-Danlos syndrome; joint hypermobility.

Recibido: 18/02/2020

Aceptado: 01/04/2020

## Introducción

Las plaquetas contribuyen a la hemostasia, y la afección de sus procesos bioquímicos heredada o adquirida causa alteraciones de la función plaquetaria. Estos trastornos de función se han asociado a trastornos del tejido conectivo como el síndrome Ehlers-Danlos (SED), síndrome de Marfán, osteogénesis imperfecta, y síndrome del X frágil, aunque no están limitados a estos.<sup>(1,2)</sup>

El diagnóstico diferencial entre estos síndromes genéticos puede hacerse clínicamente, pero el espectro de hiper movilidad articular (HMA) y el Ehlers-Danlos en su variante hipermóvil, son defectos hereditarios de tejido conectivo sobrelapados, que se han considerado la misma entidad nosológica con prevalencia estimada entre 1:5000-15 000.<sup>(3)</sup> Clínicamente las fronteras entre la HMA y el SED no están definidas ni por los estudios moleculares, ya que pueden considerarse variantes alélicas con diferente expresión clínica. La HMA tiene una prevalencia estimada del 30 % en diferentes poblaciones y se diagnostica por los criterios de Beighton. El SED tiene entre sus signos clínicos la HMA y

los criterios clínicos para diagnóstico han sido reevaluados. Estos criterios no son excluyentes, por lo cual no existen reglas de oro para el diagnóstico clínico diferencial entre estas dos entidades clínicas que tienen en común la afectación en las fibras colágenas.<sup>(3,4,5,6,7,8,9,10,11)</sup>

En estos síndromes genéticos las manifestaciones hemorrágicas se han atribuido a fragilidad de tejidos y capilares. También se ha notificado el incremento del tiempo de sangramiento y raras veces trombocitosis o diátesis plasmáticas. Algunos autores han asociado los trastornos en la función o agregación plaquetaria a variantes de Ehlers-Danlos.<sup>(12,13,14,15,16,17)</sup>

Los defectos de la función plaquetaria comprenden un grupo heterogéneo de trastornos de la coagulación que varían en la gravedad. Los defectos de liberación se caracterizan por retraso al liberar los gránulos luego de la activación plaquetaria y son causados por anomalías en la transducción de señales de membrana, vías metabólicas internas anormales y mecanismos o estructuras anormales involucradas en las reacciones de liberación. Se estima que el 15,5 % de los estudios de función plaquetaria positivos se relacionan con personas con defectos de la fibra colágena.<sup>(1,18,19,20,21)</sup>

El colágeno activa las plaquetas mediante la glicoproteína VI en la vía del inmunorreceptor tirosina activado. El ADP induce la activación de las proteínas receptoras de pareja P2Y<sub>12</sub> y P2Y<sub>1</sub> G. La epinefrina activa el receptor  $\alpha$ 2A-adrenérgico y todas estas activaciones confluyen en la vía de la integrina. Entre los afroamericanos hay variantes genómicas que se relacionan con la expresión de PEAR 1 dosis dependiente.<sup>(18,19,20)</sup>

Una variante intergénica media en la reacción con ADP en un loci del cromosoma 18q 22.3 que contiene una caja de genes FBXO15 y que interactúa en esta cascada de activación plaquetaria. Específicamente en los afroamericanos, se reportan asociaciones con trombopatías.<sup>(18,19,20)</sup>

La zona periférica de las plaquetas participa en la adherencia, agrupación plaquetaria, liberación de gránulos y también están los fosfolípidos plaquetarios, que constituyen la superficie donde reaccionan las proteínas de la coagulación y enzimas plaquetarias promotoras de la agregación como el tromboxano A<sub>2</sub>. Los elementos de matriz extracelular comprenden entre el 30-50 % de la proteína total de la plaqueta. El colágeno estimula la fosforilación de la cadena ligera de la miosina II y mantiene el citoesqueleto plaquetario y la estabilidad del trombo.<sup>(1,20,21,22)</sup>

Teniendo en cuenta que en la HMA y el SED se presentan defectos en la síntesis o activación del colágeno u otras proteínas relacionadas con la matriz extracelular, el estudio

de agregación plaquetaria puede mostrar afectaciones cualitativas relacionadas con la función de estas células que constituyan un endofenotipo útil para el diagnóstico diferencial de estas dos entidades clínicas.

## **Métodos**

Se revisaron 353 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de HMA o SED en cualquiera de sus variantes, atendidos en el servicio de Genética Clínica del Hospital Pediátrico William Soler desde septiembre del 2009 a septiembre del 2012, en las edades comprendidas entre los 5 y 18 años.

Los pacientes fueron evaluados por medio del interrogatorio y examen físico, y se remitieron a oftalmología, ecocardiografía, ortopedia y fisioterapia, como corresponde en la aplicación del método clínico. Los observadores fueron 4 genetistas clínicos que aplicaron los criterios de Beighton para el diagnóstico de HMA y un criterio mayor y uno o dos menores para cada tipo de SED, según Villefranche (1997).<sup>(3,4,8,9)</sup>

Se incluyeron solo los pacientes que tenían diagnóstico clínico sin ambigüedades, según los criterios referidos, que fueran mayores de 5 años con resultados completos del estudio de agregación plaquetaria documentados en su historia clínica. En estos casos, se indicó el estudio luego de la identificación de los signos clínicos y no por la sintomatología relativa a trastornos de coagulación.

Los estudios de agregación plaquetaria fueron realizados por dos especialistas del Instituto de Hematología en el mismo laboratorio. Luego de 15 días sin exposición a medicamentos en estos pacientes y con ayuno de 8 h se colectaron las muestras por venipuntura con citrato de sodio al 3,2 % y se procesaron inmediatamente.

Los estudios se realizaron en el agregómetro PAP 8, BIO/DATA Corporation y el coagulómetro Star-8, Otago; las muestras se centrifugaron en la centrífuga PDQ Tm BIO/DATA Corporation y se utilizaron los agonistas difosfato de adenosina (ADP), epinefrina y colágeno, BIO/DATA Corporation.

## **Principio de la agregometría**

En un tubo de vidrio se agita el plasma rico en plaquetas (PRP). La adición de un agonista activa las plaquetas que se agregan en presencia de fibrinógeno. La agregación se mide

por un principio turbidimétrico descrito por Born, que se basa en la diferencia en la transmisión de la luz en el PRP comparándolo con el plasma pobre en plaquetas (PPP).<sup>(2)</sup>

### Principio de la disponibilidad de los fosfolípidos plaquetarios

Cuando las plaquetas son estimuladas por bajas concentraciones de trombina o colágeno, ocurre un movimiento transmembrana de los fosfolípidos procoagulantes (*flip-flop*) que resulta en un incremento de la fosfatidilserina y del fosfatidilinositol en la región externa de la membrana. Son estos últimos fosfolípidos los que proveen la superficie catalítica para la activación del factor X y de la protrombina. La capacidad de las plaquetas estimuladas de facilitar la activación de la protrombina y del factor X es lo que se denominaba factor 3 plaquetario. Por ello es que se habla de la disponibilidad de los fosfolípidos plaquetarios; este se hace disponible por acción de los agonistas que inducen la agregación plaquetaria y también por partículas de carga eléctrica negativa, como el celite y el caolín.<sup>(2)</sup>

Los resultados de estos pacientes fueron procesados en este estudio aplicando métodos de la estadística descriptiva como porcentajes y pruebas de hipótesis para demostrar las diferencias entre los grupos, con nivel de significación estadística de 0,05.

## Resultados

Se encontraron trastornos de agregación plaquetaria en 79 de 86 pacientes (92 %): De los 65 casos con HMA, solo en 7 el estudio fue negativo (10 %) y los 21 con diagnóstico de SED tuvieron el estudio positivo. De estos casos con diagnóstico inicial de HMA y estudio negativo, en su evolución 2 de ellos fueron diagnosticados con síndrome de Williams y otro con síndrome MASS, entidades en las que no se afecta la fibra colágena sino la elastina y fibrilina 1, respectivamente. Si excluimos estos casos, solo sería negativo el estudio en un 6 % de la muestra (5 casos de 84) y positivo en el 94 % ([Tabla 1](#)).

**Tabla 1** - Resultados de estudios de agregación plaquetaria en pacientes con hipermovilidad articular y síndrome Ehlers-Danlos

Entidad	Normal	Alterado	Total
Hipermovilidad articular	7	58	65
Síndrome Ehlers-Danlos	0	21	21

Total	7	79	86
-------	---	----	----

Fuente: Historias clínicas del Servicio de Genética del Hospital Pediátrico William Soler.

En cuanto al tipo de defecto por separado fue más frecuente la alteración de la agregación con ADP en la HMA, mientras que en el SED con la disponibilidad de los fosfolípidos plaquetarios (Tabla 2).

**Tabla 2** - Tipo de defecto de la agregación plaquetaria según diagnóstico de hipermovilidad articular y síndrome Ehlers-Danlos

Entidad	ADP		Epinefrina		Colágeno		Fosfolípidos		Total
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
Hipermovilidad articular	43	66	28	43	10	15	11	16	65
Síndrome Ehlers-Danlos	12	57	10	47	8	38	14	66	21
Total	55	63	38	44	18	20	25	29	86

ADP: difosfato de adenosina.

Fuente: Historias clínicas del Servicio de Genética del Hospital Pediátrico William Soler.

Estos defectos de agregación se presentaron aislados en 24 casos con HMA (37 %) y 9 con SED (43 %). La combinación de respuesta a diferentes agonistas fue más frecuente en ambos grupos de pacientes (Tabla 3). Las respuestas más representativas en la HMA estuvieron relacionadas con el ADP y en el SED con la disponibilidad de los fosfolípidos plaquetarios.

**Tabla 3** - Defecto de agregación plaquetaria aislado o combinado en pacientes con hipermovilidad articular y síndrome Ehlers-Danlos

Defecto	Hipermovilidad articular		Ehlers-Danlos		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Aislado	24	37	9	43	33	38
Combinado	41	63	12	57	53	62
Total	65		21		86	

Fuente: Historias clínicas del Servicio de Genética del Hospital Pediátrico William Soler.

La asociación de varios defectos entre sí fue más representativa con la combinación ADP con epinefrina en 24 pacientes con HMA (37 %), y para el SED en 7 casos (33 %) la afectación de todos los parámetros estudiados ADP-epinefrina-colágeno-fosfolípidos, asociación que solo se presentó en un caso con HMA (Tabla 4).

No hubo pacientes con las combinaciones epinefrina-fosfolípidos; colágeno-fosfolípidos; ADP-colágeno-fosfolípidos y epinefrina-colágeno-fosfolípidos. Si sumamos los casos que tuvieron afectación aislada o combinada que involucrara los fosfolípidos plaquetarios en la muestra de HMA serían 14/65 (18 %) y los SED 11/21 (52 %).

**Tabla 4** - Defectos en la agregación plaquetaria por tipos según diagnóstico de hipermovilidad articular o síndrome Ehlers-Danlos

Agonistas	Hipermovilidad		Ehlers-Danlos		Total
	No.	%	No.	%	
ADP	16	24,6	3	14	19
Epinefrina	0	-	1	4,7	1
Colágeno	3	4,6	1	4,7	4
Fosfolípidos	5	7,6	4	19	9
ADP-epinefrina	24	37	1	4,7	25
ADP-colágeno	1	1,5	0		1
ADP-fosfolípidos	3	4,6	3	14	6
Epinefrina-colágeno	1	1,5	0	-	1
Colágeno-fosfolípidos	0	-	0	-	
Epinefrina-fosfolípidos	0	-	0	-	
ADP-epinefrina-colágeno	8	12	0	-	8
ADP-epinefrina-fosfolípidos	3	4,6	1	4,7	4
ADP-colágeno-fosfolípidos	0	-	0	-	-
Epinefrina-colágeno-fosfolípidos	0	-	0	-	-
ADP-epinefrina-colágeno-fosfolípidos	1	1,5	7	33	8
Fosfolípidos como factor común	12	16,46	11	52,38	23
Total	65	-	21	-	86

ADP: difosfato de adenosina.

Fuente: Historias clínicas del servicio de genética del Hospital Pediátrico William Soler.

Los 3 casos con Ehlers-Danlos en su forma vascular tuvieron combinación de trastornos de agregación con ADP-epinefrina, colágeno y fosfolípidos; 3 con la variante hiper móvil se asociaron a ADP-fosfolípido y los únicos 3 pacientes con la forma clásica variante mitis solo mostraron disminución con ADP.

La respuesta aislada a agonistas como la epinefrina tuvo diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,03$ ), así como la combinación de respuesta a ADP-epinefrina ( $p=0,0002$ ) y ADP-epinefrina-colágeno ( $p=0,048$ ), que estuvieron relacionadas con el diagnóstico de

HMA. Así los trastornos de la liberación de gránulos pueden asociarse a este diagnóstico clínico (Tabla 5).

**Tabla 5** - Comparación de combinaciones de agonistas en resultados de estudios de agregación plaquetaria de pacientes con hipermovilidad articular o síndrome Ehlers-Danlos

Variables	Hipermovilidad articular N=65	Ehlers-Danlos N=21	Z	p
ADP	0,24	0,14	0,96	0,16
Epinefrina	0,00	0,047	-1,75	0,03
Colágeno	0,046	0,047	0,019	0,49
Fosfolípidos	0,076	0,19	-1,48	0,06
ADP-epinefrina	0,37	0,047	2,83	0,0002
ADP-colágeno	0,015	0,00	0,56	0,28
ADP-fosfolípidos	0,046	0,14	-1,47	0,06
Epinefrina-colágeno	0,015	0,00	0,56	0,28
Colágeno-fosfolípidos	0,00	0,00	-	-
Epinefrina-fosfolípidos	0,00	0,00	-	-
ADP-epinefrina-colágeno	0,12	0,00	1,66	0,048
ADP-epinefrina-fosfolípidos	0,046	0,047	0,01	0,49
ADP-colágeno-fosfolípidos	0,00	0,00	-	-
Epinefrina-colágeno-fosfolípidos	0,00	0,00	-	-
ADP-epinefrina-colágeno-fosfolípidos	0,015	0,33	-4,34	7,00e-06
Fosfolípidos como factor común	0,18	0,52	2,76	0,0056

ADP: difosfato de adenosina.

Fuente: Historias clínicas del servicio de genética del Hospital Pediátrico William Soler.

Además, la combinación ADP-epinefrina-colágeno-fosfolípidos muestra la diferencia más significativa estadísticamente ( $p=7,0 \times 10^{-6}$ ) asociada al SED. El defecto de liberación en estos casos con fenotipo de Ehlers-Danlos es cualitativamente más complejo que en las personas con HMA, que puede marcar la diferencia en cuanto a la gravedad del endofenotipo.

Al sumar todos los casos con alteraciones de los fosfolípidos de forma aislada o combinada en los casos con HMA (12 pacientes para un 18,46 %) comparados con 11 casos de SED (52,38 %), la diferencia resultó estadísticamente significativa ( $p=0,0056$ ) (véase la tabla 5).

En general, los pacientes con HMA mostraron asociación mayor con los trastornos en la liberación de gránulos con agonistas como el ADP y epinefrina aislados o combinados y los casos de Ehlers-Danlos con la disponibilidad de los fosfolípidos asociada al resto de los agonistas, diferencias que resultaron estadísticamente significativas con  $p$  menor de 0,05.

## Discusión

Los trastornos de la fibra colágena son comunes y poco reconocidos como contribuyentes a los síntomas de sangramiento. Los defectos más comunes en las trombopatías, muy frecuentes en la edad pediátrica, son inducidos por epinefrina (32,5 % de positividad), seguidos por los inducidos por ADP (30,5 %) y por los trastornos en la disponibilidad de los fosfolípidos plaquetarios (30 %).

Se estima que hay una alta prevalencia de defectos hereditarios de agregación plaquetaria y que las respuestas al ADP disminuidas con epinefrina y colágeno normal son altamente predictoras de trastornos de función; por eso, en el 60 % de los casos remitidos por sangramiento hay resultados positivos.<sup>(2)</sup>

De los casos con hipermovilidad, en un 67 % hubo antecedentes personales o familiares de alteraciones de la fibra colágena, por lo que la hipermovilidad articular sintomática puede asociarse a un trastorno de sangramiento asintomático. En estudios de casos con Ehlers-Danlos hiper móvil se evidenció la existencia de trastornos cualitativos con predominio de la disminución de la agregación con ADP, sola o combinada con epinefrina y colágeno, y con menor frecuencia trastornos de la disponibilidad de los fosfolípidos plaquetarios, al igual que en el presente estudio con algunas diferencias en la composición de la muestra.<sup>(10,11,22)</sup>

Vale señalar que clínicamente hay un espectro de casos que van desde la presencia solamente de hipermovilidad y otros que tienen todos los signos clínicos de Ehlers-Danlos, por lo que pudieran haberse incluido algunos casos con variante hiper móvil en el grupo de los Ehlers-Danlos. Debido al periodo en que se realizó el estudio se hace la disquisición entre HMA y SED variante hiper móvil, aunque en la actualidad se consideran una entidad única solo diferenciada por el nivel de afectación de la estructura proteica. LA HMA se consideró una condición diferente del SED variante hiper móvil, aunque no existen hallazgos histopatológicos, ultraestructurales y moleculares patognomónicos que

los diferencien. Existe una gran variabilidad de síntomas y signos, pero el asesoramiento clínico en centros especializados es suficiente para confirmar este diagnóstico en el 90 % de los casos.<sup>(2,10,11,22)</sup>

En cuanto al mecanismo que puede estar afectado en estos casos estaría la adhesión plaquetaria al colágeno fundamentalmente de los tipos I y III y la formación de enlaces firmes que dependen de la estructura fibrilar del colágeno.<sup>(17-22)</sup>

La fibrillogénesis es de gran importancia para el desarrollo celular y el colágeno tipo I es un factor ambiental del nicho donde se forman y activan los megacariocitos. Los cambios en sus propiedades mecánicas se manifiestan en respuestas bioquímicas y regulan el comportamiento celular. La función del megacariocito está relacionada con la organización y biomecánica del colágeno, en especial el tipo I, que se relaciona con la rigidez y los patrones espaciales.<sup>(18,19)</sup>

En los casos con alteración de la fibra colágena resultaría útil valorar el estudio de función o agregación de plaquetas como elemento endofenotípico que puede contribuir al diagnóstico diferencial y, además, para la prevención de complicaciones que pueden presentarse al extraer piezas dentales o ante cirugías o traumatismos donde se deben administrar medicamentos como el ácido tranexámico y el epsilon amino caproico.

### **Conclusiones**

Los trastornos de agregación plaquetaria pueden presentarse asociados a las alteraciones de la fibra colágena en más de un 90 % de los casos y las alteraciones de los fosfolípidos plaquetarios se presentan con mayor frecuencia en los casos con síndrome Ehlers-Danlos, así como la combinación del trastorno de agregación con todos los factores. Las alteraciones de agregación con ADP y combinación ADP-epinefrina son más frecuentes en la hiper movilidad articular. El estudio de trombopatías puede ser una herramienta para conocer el endofenotipo funcional plaquetario como elemento diferencial en los trastornos de la fibra colágena.

### **Referencias bibliográficas**

1. Sharathkumar AA, Shapiro AD. Trastornos de la función plaquetaria. Montreal: Ed. Federación Mundial de Hemofilia. 2008. [Acceso 03/07/2019]. Disponible en: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1148.pdf>

2. Tejeda González M, Rodríguez-Pérez L, Castillo-González D, Fonseca-Polanco C. Consideraciones acerca de los estudios de función plaquetaria en el Instituto de Hematología e Inmunología. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2014 [Acceso 03/07/2019];31(1). Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/244>
3. Castori M, Dordoni C, Valiante M, Sperduti I, Ritelli M, Morlino S, *et al.* Nosology, inheritance pattern(s) and procedural diagnostics of Joint Hypermobility syndrome and syndrome, hypermobility type: A study of intrafamilial and interfamilial variability in 23 pedigrees. Am J Med Genet A. 2014;164A:3010-3020.
4. Tofts LJ, Elliott EJ, Munns C, Pacey V, Sillence DO. The differential diagnosis of children with joint hypermobility: a review of the literature. Ped Rheum. 2009;7:1.
5. Alazami AM, Al Qattan SM, Faqeih E, Alhashem A, Alshammari M, Alzahrani F, *et al.* Expanding the clinical and genetic heterogeneity of hereditary disorders of connective tissue. Hum Genet. 2016;135:525-540.
6. Smits-Engelsman B, Klerks M, Kirby A. Beighton Score: A Valid Measure for Generalized Hypermobility in Children. The Jo Ped. 2011;158(1):119-123.
7. Rodríguez García AR, Estévez Perera A, de León Ojeda NE, Menéndez Alejo F, Coll Costa JL, Manrique Lara R, *et al.* Actualización de los criterios para el diagnóstico del síndrome Ehlers-Danlos hiperlaxo y trastorno del espectro hiperlaxo. Rev Cub Reumatol. 2019 [Acceso 03/07/2019];21(1). Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/331162904 Actualizacion de los criterios para el diagnostico del sindrome Ehlers-Danlos hiperlaxo y trastorno del espectro hiperlaxo](https://www.researchgate.net/publication/331162904_Actualizacion_de_los_criterios_para_el_diagnostico_del_sindrome_Ehlers-Danlos_hiperlaxo_y_trastorno_del_espectro_hiperlaxo)
8. Beighton P, *et al.* Ehlers Danlos revised nosology, Villefranche, 1997. Am J Med Gen. 1999;77:31.
9. Jones KL. Smith's recognizable Patterns of Human malformations. 6.<sup>th</sup> ed. Montreal: Elsevier; 2016.
10. de León Ojeda NE, Castillo González D. Trastornos hereditarios de la fibra colágena. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2014 [Acceso 03/07/2019];30(4): Disponible en <http://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/241/139>
11. Campo Díaz MC, Hernández González JL, Gato Santiesteban Y, Valdés Sojo C, Fortún Prieto A. Evaluación de la hemostasia en niños con Síndrome de Ehlers-Danlos tipo III. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2014 abr-jun [Acceso 20/05/2014];30(2). Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/120/117>

12. Colombi M, Dordoni C, Chiarelli N, Ritelli M. Differential diagnosis and diagnostic flow chart of joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type compared to other heritable connective tissue disorders. *Am J Med Genet Part C*. 2015;169C:6-22.
13. Bravo J. Precauciones y posibles complicaciones quirúrgicas de las alteraciones hereditarias de la fibra colágena (AHFC). *Rev Chil Cirug*. 2005;56(6):516-22.
14. Nurden AT, Freson K, Seligsohn U. Inherited platelet disorders. *Haemophilia*. 2012;18(Suppl. 4):154-160.
15. De Paepe A, Malfait F. Bleeding and bruising in patients with Ehlers-Danlos syndrome and other collagen vascular disorders. *Br J Haematol*. 2004;127:491-500.
16. Onel D, Ulutin SB, Ulutin ON. Platelet defect in a case of Ehlers-Danlos syndrome. *Acta Haematol*. 1973;50:238-44.
17. Ameson MA. A new form of Ehlers Danlos syndrome: fibronectin corrects the defective platelet function. *JAMA*. 1980;244:144-7.
18. Qayyum R, Becker LC, Becker DM, Faraday N, Yanek LR, Leal SM, *et al*. Genome-wide association study of platelet aggregation in African Americans. *BMC Genet*. 2015 May;30(16):58.
19. Mesa MG, Alfonso CC. Características estructurales y funcionales de las plaquetas. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc*. 2000;1(2):132-41.
20. Kweon OJ, Lim YK, Kim B, Lee MK, Kim HR. Effectiveness of Platelet Function Analyzer-100 for Laboratory Detection of Anti-Platelet Drug-Induced Platelet Dysfunction. *Ann Lab Med*. 2019 Jan;39(1):23-30. doi: 10.3343/alm.2019.39.1.23.
21. Calaminus SDJ, Auger JM, McCarty OJT, Wakelam MJO, Machesky LM, Watson SP. Myosin IIa contractility is required for maintenance of platelet structure during spreading on collagen and contributes to thrombus stability. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007;5(10):2136-2145.
22. Ross J, Grahame R. Joint hypermobility syndrome. *BMJ*. 2011;342:c7167.
23. Jackson SC, Odiaman L, Card RT, van der Bom JG, Poon MC. Suspected collagen disorders in the bleeding disorder clinic: a case control study. *Haemophilia*. 2013;19(2):246-250.

**Anexo 1 - Criterios diagnósticos para el síndrome de hipermovilidad articular (HMA)**

Mayores	Menores
Puntuación de Beighton de 4-9	Puntuación de Beighton 1,2 o 3/9
Artralgia por más de 3 meses en más de 4 articulaciones	Artralgias en 1-3 articulaciones por más de 3 meses
	Antecedentes de dislocación articular
	Tres (3) o más lesiones de partes blandas
	Piel estriada, hiperextensible o cicatriz en papel de cigarro
Signos de Beighton. Se plantea el síndrome con la asociación de: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 criterios mayores</li> <li>• 1 criterio mayor + 2 menores</li> <li>• 4 criterios menores</li> <li>• 2 criterios menores y 1 APF</li> <li>• En ausencia de enfermedad reumática sistémica</li> </ul>	

**Anexo 2 - Criterios para el diagnóstico de tipos de síndrome Ehlers-Danlos**

Tipo	Criterios mayores	Criterios menores
Clásico	Hiperlaxitud de la piel	Piel lisa y suave
	Cicatrices atróficas extensas	Pseudotumores moluscoides
	Hipermovilidad articular con esguinces, luxaciones, subluxaciones y pies planos	Fragilidad tisular con hernia hiatal, prolapso rectal, hernia posoperatoria, prolapso valvular mitral, raíz aórtica dilatada y ruptura prematura de membranas ovulares
		Esferoides subcutáneas
	Hipoplasia muscular	
	Antecedente familiar	
Hiper móvil	Piel hiperextensible o lisa y suave	Luxaciones articulares recurrentes
	Hipermovilidad articular en hombros, rótula y temporomandibular	Dolor articular crónico
		Prolapso valvular mitral
		Ectasia de raíz aórtica
	Antecedentes familiares positivos	
Vascular	Piel delgada y translúcida	Hipermovilidad de pequeñas articulaciones
	Fragilidad o rotura arterial, intestinal o uterina	Acrogeria
	Magulladuras extensas	Rotura de tendón y músculo

	Apariencia facial: nariz delgada y fina, labios delgados, piel tensa, hipoplasia malar y prominencia ocular por déficit de tejido adiposo	Fístulas arteriovenosas y del seno carotídeo-cavernoso
		Pie varo equino
		Venas varicosas
		Rotura de vejiga urinaria
		Neumotórax o hemoneumotórax
		Recesión gingival
		Antecedentes familiares positivos
Cifoesciolítica	Laxitud articular generalizada grave	Fragilidad tisular
	Hipotonía al nacimiento	Magulladuras fáciles
	Escoliosis progresiva	Hábito marfanoide
	Fragilidad ocular y de escleras	Microcórnea
		Osteopenia
Artrocalásica	Hipermovilidad articular generalizada grave con subluxaciones recurrentes	Hiperlaxitud de piel
	Luxación congénita de cadera	Hipotonía muscular
		Fragilidad tisular
		Magulladuras fáciles
		Osteopenia
		Cifoescoliosis
Dermatosparáxica	Fragilidad cutánea con cicatrización normal	Piel blanda macerada
	Piel redundante hundida	Fragilidad tisular
		Magulladuras fáciles
		Rotura prematura de membranas amnióticas
		Hernias inguinales y umbilicales
Con la presencia de un signo mayor y uno o más menores para cada tipo.		

### Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

### Contribución de los autores

Norma Elena de León Ojeda: Contribución importante a la idea y diseño del estudio, análisis e interpretación de los datos. Redacción del borrador del artículo y de su versión

final. Revisión crítica del borrador del artículo y de su versión final. Aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Dunia Castillo González: Contribución importante a la idea y diseño del estudio, la recogida de datos, su análisis e interpretación. Redacción del borrador del artículo y de su versión final. Participó en el análisis e interpretación de los datos y en la redacción del borrador del artículo. Participó en la revisión crítica del borrador del artículo y de su versión final. Aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Adonis Estévez Perera: Recopilación de información y confección del cuestionario. Creación de la base de datos. Participó en la revisión crítica del borrador del artículo y de su versión final. Aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Alina García García: Recopilación de información y confección del cuestionario. Creación de la base de datos. Participó en la revisión crítica del borrador del artículo y de su versión final. Aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Kalia Lavaut Sánchez: Recopilación de información y confección del cuestionario. Creación de la base de datos. Participó en la revisión crítica del borrador del artículo y de su versión final. Aprobación de la versión final que se envió para publicar.

María Teresa Pérez Mateo: Recopilación de información y confección del cuestionario. Creación de la base de datos. Participó en la revisión crítica del borrador del artículo y de su versión final. Aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Loreta Rodríguez Pérez: Recopilación de información y confección del cuestionario. Creación de la base de datos. Participó en la revisión crítica del borrador del artículo y de su versión final. Aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Maribel Tejeda González: Recopilación de información y confección del cuestionario. Creación de la base de datos. Participó en la revisión crítica del borrador del artículo y de su versión final. Aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Cristina Fonseca-Polanco: Recopilación y confección de las referencias bibliográficas. Participó en la revisión crítica del borrador del artículo y de su versión final. Aprobación de la versión final que se envió para publicar.

